

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07F 9/40, A61K 31/66, A01N 57/18		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/17212
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	30. März 2000 (30.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07053		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1999 (22.09.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 43 223.2 22. September 1998 (22.09.98) DE			
(71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE).			
(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: ORGANOPHOSPHOROUS COMPOUNDS AND USE THEREOF			
(54) Bezeichnung: PHOSPHORORGANISCHE VERBINDUNGEN UND IHRE VERWENDUNG			
<div style="text-align: center;">$\begin{array}{c} R_1 \quad O \\ \diagdown \quad \\ N-A-P-R_3 \\ \diagup \quad \\ R_2 \quad R_4 \end{array} \quad (I)$</div>			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to organophosphorous compounds of general formula (I) and to their use for producing medicaments for the therapeutic and prophylactic treatment of infections caused by viruses, bacteria, fungi and parasites, in humans and animals, and as a fungicide, bactericide and herbicide for plants.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen sowie ihre Salze, Ester und Amide und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, bestimmte Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem

Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenrest, einem Alkenylenrest und einem Hydroxyalkylenrest besteht,

R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und OX_3 besteht, wobei

X_3 aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem substituierten oder unsubstituierten Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylen-diamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und

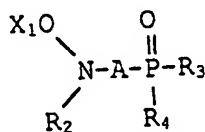
R_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen und OX_4 besteht,

wobei X_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen und einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Bevorzugt ist R_3 eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkynyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX_3 , wobei X_3 eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkynyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist, R_4 eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkynyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX_4 ist, wobei X_4 eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkynyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen, die die folgende Formel (II) haben:



(II)

entsprechen, wobei

X_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht;
 R_2 , R_3 , R_4 und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel (II) bevorzugt, für die $R_2 = \text{Acyl}$, R_3 eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkynyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX_3 ist, wobei X_3 eine Alkyl-, Alkynyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist, R_4 eine Alkyl-, Alkynyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX_4 ist, wobei X_4 eine Alkyl-, Alkynyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist und mit $X_1 = H$ und A = Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen ist. Besonders gute Ergebnisse werden mit $R_2 = \text{Formyl}$ oder Acetyl und A = eine Gruppe, die das Phosphoratom und das Stickstoffatom mit einer Kette aus drei Kohlenstoffatomen verbindet, insbesondere Propylen, Propenylen oder Hydroxypropylen, erzielt.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);
Alkenoyl (z.B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);
Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.);
Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);
Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);
Alkylcarbamoyle (z.B. Methylcarbamoyle etc.);
(N-Alkyl)-thiocarbamoyle (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyle etc.);
Alkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.);
Oxalo;
Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxy-carbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);
Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);
Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);
Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxycetyl etc.);
Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);
Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);
Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);
Aryloxy-carbonyl (z.B. Phenoxycarbonyl, Naphthyl-oxy-carbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);
Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);
Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);
Arylcarbamidoyl (z.B. Phenylcarbamidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit es nicht anders definiert ist, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffen, soweit es nicht anders definiert ist, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit es nicht anders definiert ist, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit es nicht anders definiert ist.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

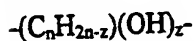
Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylengruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie

zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxy-trimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxy-pentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexa-methylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Vorzugsweise können die Reste X_3 und X_4 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) und (II) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Hexadecanylester, Octadecanylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt ist X_3 auch ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N' -Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparagin-

säuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) oder (II) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoessäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) oder (II) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_4 oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambiose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaphylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambiose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria mo-

nocytogenes, Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*, Bakterien der Gattung *Clostridium*, Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der *Acne vulgaris*, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirose bei Mensch und Tier, Syphilis, *Campylobacter*-Enteritiden bei Mensch und Tier, *Moraxella*-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der oben-

genannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Calciviridae: Hepatitis-E-Viren, Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren, Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Coronaviridae: Coronaviren, Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus, Slow-virus-Infektionen, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Dia-

betes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach Formel (I) und (II) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malaria-prophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als

Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_3 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria-Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria-Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterien Wachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden wir dann die entsprechenden Modelle anwenden.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Messsystemen zeigen, weiter in in vivo Modellen weiter untersucht.

Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen,

deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zin-

koxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%; der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten

Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit bekannten Antibiotika kombiniert werden: z.B. mit Penicillin, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicillin, Isoxazolylpenicillin, Aminopenicillin, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyl, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphothericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunate, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Meben-

dazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bit-hionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin und Artemisininderivaten, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bit-hionol, Lumefantrin oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

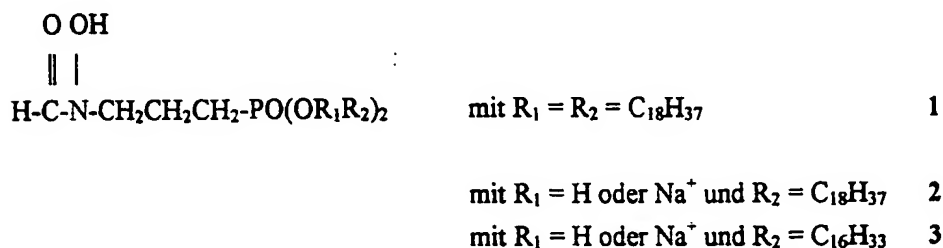
So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Prinzipiell weiß der Fachmann, wie er die erfindungsgemäßen Stoffe zu synthetisieren hat. Im folgen werden einige Beispiele für Synthesen angegeben.

Beispiele für Synthesewege für Stoffe mit der folgenden Struktur:



Beispiel 1:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)propylphosphonsäuredioctadecyl-ester 1

1 Äquivalent Fosmidomycin (FR-31564) und 6 Äquivalente Tris(octadecyl)-orthoameisensäure werden unter reduziertem Druck und starkem Rühren 2 h unter Rückfluß erwärmt. Dann destilliert man - ebenfalls unter reduziertem Druck - Methanol sowie Ameisensäureoctadecylester ab, wobei die Temperatur unterhalb der Zersetzungstemperatur des Produktes gehalten werden muß. Im Ölpumpenvakuum werden weitere flüchtige Nebenprodukte entfernt, um schließlich 1 als hochviskoses Öl zu erhalten.

(Zur Durchführung vgl.: D.A. Nicholson, W.A. Cilley, O.T. Quimby, J Org Chem. 1970, 35, 3149-50)

Die Mono-Ester können sowohl ausgehend von Fosmidomycin als auch von Di-Octadecylester 1 dargestellt werden.

Beispiel 2:**3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure mono octadecylester 2****Synthese 1:**

0.21 mmol Fosmidomycin (Phosphonsäure) und 0.2 mmol n-Octadecanol werden in 1-2 ml trockenem Pyridin gelöst und 0.67 mmol Trichloracetonitril dazu getropft. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 80 °C erwärmt und dann im Vakuum eingeengt. Nach Aufnehmen in Wasser - zum Membranfiltrieren von Ungelöstem - wird erneut unter reduziertem Druck eingeengt und das Produkt an Silicagel mit Essigsäureethylester, Ethanol sowie Wasser als Laufmittel chromatographiert. Das Produkt 3 fällt dabei als zähe gummiartige bis glasartige Verbindung an. (Zur Durchführung vgl.: G.B.Brooks, D. Edwards, J.D.I. Hatto, T.C. Smale, R. Southgate, Tetrahedron 1995, 51, 7999-814)

Synthese 2:

0.2 mmol des Diesters 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäuredioctadecylester 2 gelöst in Ethanol wird mit 1 Äquivalent KOH (ethanolische Lösung) versetzt und 10 h unter Rückfluß gekocht. Durch Einleiten von CO₂ lassen sich Kaliumsalze als Carbonate fallen und durch Filtrieren entfernen. Das Filtrat engt man bis zur Trockene ein, trocknet das Öl über P₂O₅, wäscht mit Petrolether und kann schließlich aus absolutem Ethanol durch Zugabe von Isopropanol das Produkt umkristallisieren.

(Zur Durchführung vgl.: V. Jagodic, Chem Ber 1960, 93, 2308-13)

Beispiel 3:**3-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure mono hexadecylester 3**

3 läßt sich analog zu 2 synthetisieren.

Patentansprüche

1. Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylrest, einem Alkenylrest und einem Hydroxyalkylrest besteht,

R_3 und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen und OX_3 besteht, wobei

X_3 aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 1 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base,

insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und

R₄ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen und OX₄ besteht,

wobei X₄ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxylalkyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen und einem substituierten und unsubstituierten Alkynyl mit 10 bis 26 Kohlenstoffatomen besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie der Formel (II)



entsprechen, wobei

X₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht;

R₂, R₃, R₄ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß

R₂ ein Acylrest ist,

R₃ eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkynyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX₃ ist, wobei X₃ eine Alkyl-, Alkynyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist,

R₄ eine Alkyl-, Alkynyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX₄ ist, wobei X₄ eine Alkyl-, Alkynyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist,

X₁ ein Wasserstoff ist,

und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen besteht.

4. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X_3 Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Ammonium und Metallen der ersten und zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, vorzugsweise Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, vorzugsweise Ethanolamin, Ethylendiamin, N,N-Dibenzylethylendiamin und Arginin, besteht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 ein Alkanoylrest und A eine Gruppe, die das Phosphoratom und das Stickstoffatom mit einer Kette aus drei Kohlenstoffatomen verbindet, wobei R_2 vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und A vorzugsweise durch Propylen, Propenyl und Hydroxypropylen gebildet werden.
6. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.
7. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.
8. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 6 oder 7, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyriwinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht.
9. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 7, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile aus der Substanzgruppe: Penicillin, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicillin, Isoxazolylpenicillin, Aminopenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neuen Oralcephalosporinen mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-

12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien aus der folgenden Gruppe hervorgerufen werden: Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen Pseudomonas und Xanthomonas, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen Escherichia, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia und Shigella, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung Haemophilus, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen Micrococcus und Staphylococcus, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen Streptococcus und Enterococcus und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen Bacillus und Clostridium besteht, und bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

13. Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren aus folgenden der Gruppe hervorgerufen werden: Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.
14. Verwendung nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten aus der folgenden Gruppe: Erregern der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

PCT/EP 99/07053

IPC 7 C07F9/40 A61K31/66 A01N57/18

8. FIELDS SEARCHED

IPC 7 C07F A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10 November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 abstract & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.;JAPAN)</p> <p style="text-align: center;">— —/—</p>	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

Y Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E"** earlier document but published on or after the international filing date
- "I"** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O"** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Beslter. L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07053

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10 November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 abstract & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT); 1980; VOL.1.; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.; Res. Lab.; Osaka; Japan	1-14
X	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9 February 1978 (1978-02-09) the whole document	1-14
X	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 16 April 1980 (1980-04-16) the whole document	1-14
X	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, US, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 19, no. 6, page 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 the whole document	1-14
X	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, US, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, vol. 22, no. 4, page 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 the whole document	1-14
X	US 4 693 742 A (PATTERSON DENNIS R) 15 September 1987 (1987-09-15) the whole document	1-14
E	WO 99 52515 A (HASSAN, JOMAA) 21 October 1999 (1999-10-21) the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 61106504 A	24-05-1986	NONE	
DE 2733658 A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984
		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		ES 461084 A	01-12-1978
		ES 471822 A	16-10-1979
		ES 479210 A	16-12-1979
		ES 479211 A	16-12-1979
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986
		MX 154942 A	08-01-1988
		NL 7708325 A	31-01-1978
		NO 772652 A,B,	30-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A,B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		US 4206156 A	03-06-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A,B,	17-06-1981
		ES 479212 A	16-12-1979
		FI 821745 A,B,	18-05-1980
		MX 4945 E	10-01-1983
		NO 821484 A,B,	30-01-1978
		PH 13967 A	12-11-1980
		SE 441360 B	30-09-1985
EP 0009686 A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
		US 4210635 A	01-07-1980
		US 4330529 A	18-05-1982
		EP 0003618 A	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0009686 A		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1988
		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
US 4693742 A	15-09-1987	NONE	
WO 9952515 A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/07053

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/40 A61K31/66 A01N57/18

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 19, 10. November 1986 (1986-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 166897, YAMAJI T ET AL: "N-Substituted alkyl amine phosphates as herbicides" XP002122513 Zusammenfassung & JP 61 106504 A (TEIJIN LTD.;JAPAN) — —/—	1-14

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Dezember 1999

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/01/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Beslier, L

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 093, no. 19, 10. November 1980 (1980-11-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 186456, KAMIYA T ET AL: "Studies on new phosphonic acid-containing antibiotics: synthesis of FR-31564 and related antibiotics" XP002122512 Zusammenfassung & CURR. CHEMOTHER. INFECT. DIS., PROC. INT. CONGR. CHEMOTHER., 11TH (43MKAT); 1980; VOL.1.; PP.355-8, Fujisawa Pharm. Co., Ltd.; Res. Lab.; Osaka; Japan	1-14
X	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 9. Februar 1978 (1978-02-09) das ganze Dokument	1-14
X	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 16. April 1980 (1980-04-16) das ganze Dokument	1-14
X	H C NEU ET AL: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, US, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 19, Nr. 6, Seite 1013-1023-1023 XP002113260 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1-14
X	H C NEU ET AL: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, US, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, Bd. 22, Nr. 4, Seite 560-563-563 XP002113261 ISSN: 0066-4804 das ganze Dokument	1-14
X	US 4 693 742 A (PATTERSON DENNIS R) 15. September 1987 (1987-09-15) das ganze Dokument	1-14
E	WO 99 52515 A (HASSAN, JOMAA) 21. Oktober 1999 (1999-10-21) das ganze Dokument	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In: Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07053

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 61106504 A	24-05-1986	KEINE	
DE 2733658 A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984
		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A, B,	28-01-1978
		ES 461084 A	01-12-1978
		ES 471822 A	16-10-1979
		ES 479210 A	16-12-1979
		ES 479211 A	16-12-1979
		FI 772280 A, B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986
		MX 154942 A	08-01-1988
		NL 7708325 A	31-01-1978
		NO 772652 A, B,	30-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A, B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		US 4206156 A	03-06-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A, B,	17-06-1981
		ES 479212 A	16-12-1979
		FI 821745 A, B,	18-05-1980
		MX 4945 E	10-01-1983
		NO 821484 A, B,	30-01-1978
		PH 13967 A	12-11-1980
		SE 441360 B	30-09-1985
EP 0009686 A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
		US 4210635 A	01-07-1980
		US 4330529 A	18-05-1982
		EP 0003618 A	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Klassifiz. Altkennzeichen

PCT/EP 99/07053

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0009686 A		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1988
		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
US 4693742 A	15-09-1987	KEINE	
WO 9952515 A	21-10-1999	DE 19825585 A	21-10-1999
		WO 9952938 A	21-10-1999